

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2001-058991

(43)Date of publication of application : 06.03.2001

(51)Int.Cl.

C07D401/14
A61K 31/454
A61P 9/00
A61P 13/00
A61P 25/00
A61P 43/00

(21)Application number : 11-233914

(71)Applicant : BANYU PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 20.08.1999

(72)Inventor : KAWAMOTO HIROSHI
OZAKI SATOSHI
ITO YOSHIKI
IWAZAWA ZENICHI

(54) SULFONAMIDE DERIVATIVE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a new compound having an inhibitory action on nociceptin bond to nociceptin receptor ORL1, useful as an analgesic for diseases such as cancerous pain, analgesic action enhancer, antiobestic medicine, brain function improver, a therapeutic agent for Alzheimer's disease, a therapeutic agent for hypotension, etc.

SOLUTION: This compound is represented by formula I [Ar1 is CH2, OCH2 or the like; A2 is a lower alkylene or a lower alkenylene; m is 0 or 1; R1 is a lower alkyl] such as 1-[(3S,4R)-1-cyclooctylmethyl-3-(methylsulfonylamino)methyl-4-piperidyl]-3-[(2S)-2-pyrrolidinylmethyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one dibasic acid salt. The compound of formula of I is obtained by reacting a compound of the formula L1-SO2-R1 (L1 is an eliminable group; R1 is a lower alkyl) with a compound of formula II (P1 is an imino-protecting group; P2 is H or a group to become a sulfonamide protecting group) as starting raw materials.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-58991

(P2001-58991A)

(43) 公開日 平成13年3月6日 (2001.3.6)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード [*] (参考)
C 0 7 D 401/14		C 0 7 D 401/14	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/454		A 6 1 K 31/454	4 C 0 8 6
A 6 1 P 9/00		A 6 1 P 9/00	
13/00		13/00	
25/00		25/00	
審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 15 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願平11-233914

(22) 出願日 平成11年8月20日 (1999.8.20)

(71) 出願人 000005072

萬有製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2丁目2番3号

(72) 発明者 川元 博

茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内

(72) 発明者 尾崎 諭司

茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内

(72) 発明者 伊藤 良樹

茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内

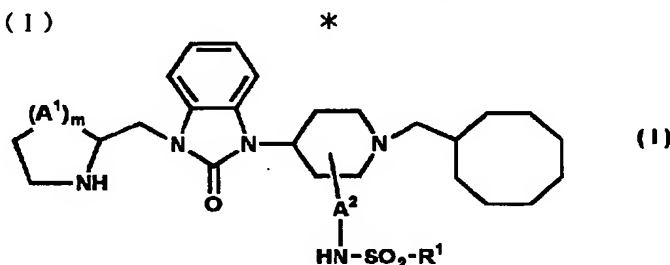
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 スルホンアミド誘導体

(57) 【要約】

【構成】 本発明は、一般式 (I)

* 【化1】



〔式中、A¹はCH₃、OCH₃又はCH₂CH₃を；A²は低級アルキレン基又は低級アルケニレン基を；mは0又は1を；R¹は低級アルキル基を意味する〕で表される化合物等に関する。

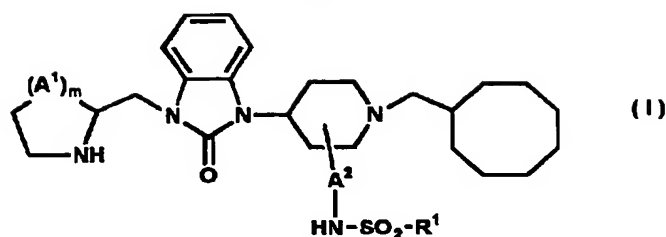
【効果】 本発明の化合物はノシセプチン受容体ORL1へのノシセプチンの結合を特異的に阻害するので、癌性疼痛、術後疼痛、偏頭痛、痛風、慢性リウマチ、慢性疼

痛、神経痛等の痛みを伴う疾患に対する鎮痛薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬依存性克服薬、鎮痛作用増強薬、抗肥満薬、脳機能改善薬、アルツハイマー病治療薬、抗痴呆薬、精神分裂症治療薬、パーキンソン病治療薬、舞踏病治療薬、抗うつ薬、尿崩症治療薬、多尿症治療薬又は低血圧治療薬として有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式(Ⅰ)

*【化1】



【式中、A¹はCH₂、OCH₂又はCH₂CH₂を；A²は低級アルキレン基又は低級アルケニレン基を；mは0又は1を；R¹は低級アルキル基を意味する】で表される化合物又はその塩。

【請求項2】A¹がCH₂であり、かつ、mが1である請求項1記載の化合物。

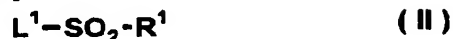
【請求項3】A²が低級アルキレン基である請求項1記載の化合物。

【請求項4】R¹がメチル基である請求項1記載の化合物 ※

※物。

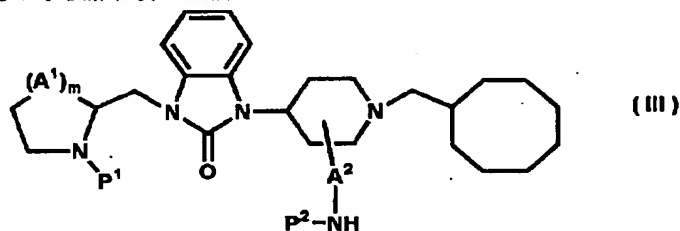
【請求項5】一般式(Ⅱ)

【化2】



【式中、L¹は脱離基を；R¹は低級アルキル基を意味する】で表される化合物と、一般式(Ⅲ)

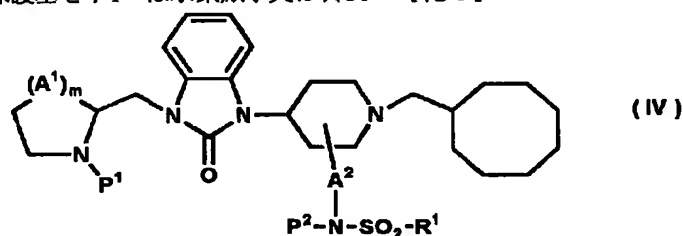
【化3】



【式中、A¹はCH₂、OCH₂又はCH₂CH₂を；A²は低級アルキレン基又は低級アルケニレン基を；mは0又は1を；P¹はイミノ基の保護基を；P²は水素原子又は★30

★スルホンアミドの保護基となりうる基を意味する】で表される化合物とを反応させ、一般式(Ⅳ)

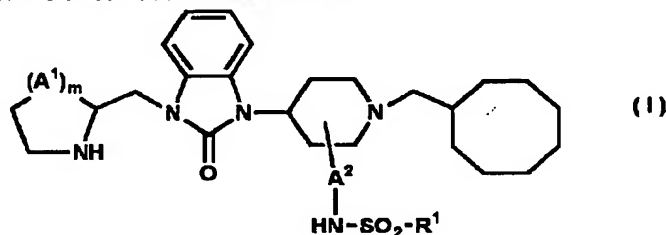
【化4】



【式中、A¹、A²、m、P¹、P²及びR¹は前記の意味を有する】で表される化合物とし、該化合物の保護基を☆40

☆除去することを特徴とする、一般式(Ⅰ)

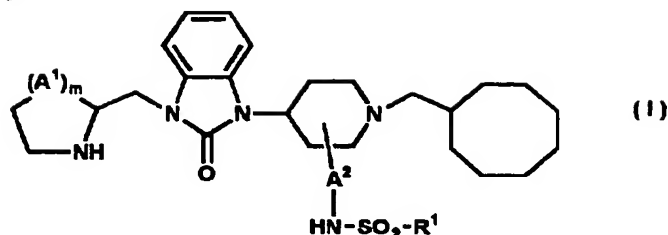
【化5】



【式中、A¹、A²、m及びR¹は前記の意味を有する】で表される化合物又はその塩の製造法。

【請求項6】一般式(Ⅰ)

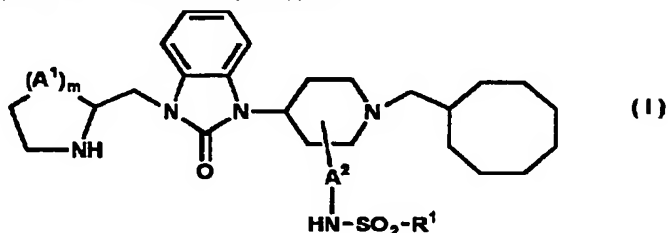
50 【化6】



【式中、A¹はCH₂、OCH₂又はCH₂CH₂を；A²は低級アルキレン基又は低級アルケニレン基を；mは0又は1を；R¹は低級アルキル基を意味する】で表される化合物又はその塩を有効成分とするノシセブチン受容体*

*拮抗薬。

【請求項7】一般式(1)【化7】



【式中、A¹はCH₂、OCH₂又はCH₂CH₂を；A²は低級アルキレン基又は低級アルケニレン基を；mは0又は1を；R¹は低級アルキル基を意味する】で表される化合物又はその塩を有効成分とする鎮痛薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬依存性克服薬、鎮痛作用増強薬、抗肥満薬、脳機能改善薬、アルツハイマー病治療薬、抗痴呆薬、精神分裂症治療薬、パーキンソン病治療薬、舞蹈病治療薬、抗うつ薬、尿崩症治療薬、多尿症治療薬又は低血圧治療薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は医薬の分野において有用である。更に詳しくは、本発明のスルホンアミド誘導体は、ノシセブチン受容体ORL1へのノシセブチンの結合を阻害する作用を有し、鎮痛薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬依存性克服薬、鎮痛作用増強薬、抗肥満薬、脳機能改善薬、アルツハイマー病治療薬、抗痴呆薬、精神分裂症治療薬、パーキンソン病治療薬、舞蹈病治療薬、抗うつ薬、尿崩症治療薬、多尿症治療薬又は低血圧治療薬として有用である。

【0002】

【従来の技術】ノシセブチン(orphanin FQと同一物質)はオピオイドペプチドと類似の構造を持つ17アミノ酸よりなるペプチドである。ノシセブチンは侵害刺激に対する反応性の増強活性、食欲増進活性、空間学習能力を低下させる活性、古典的オピエイト作動薬の鎮痛作用に対する拮抗作用、ドーパミン放出抑制作用、水利尿作用、血管拡張作用、全身血圧降下作用など

を有しており、脳内でノシセブチン受容体ORL1を介して痛みや食欲の調節又は記憶・学習等に関与していると考えられている[ネイチャー(Nature)、377巻、532頁(1995年)；ソサイエティー・フォー・ニューロサイエンス(Society for Neuroscience)、22巻、455頁(1996年)；ニューロレポート(NeuroReport)、8巻、423頁(1997年)；ヨーロッパ・ジャーナル・オブ・ニューロサイエンス(Eur. J. Neuroscience)、9巻、194頁(1997年)；ニューロサイエンス(Neuroscience)、75巻、1頁及び333頁(1996年)；ライフ・サイエンス(Life Sciences)、60巻、PL15頁及びPL141頁(1997年)等参照]。また、ノシセブチン受容体ORL1の発現が阻止されたノックアウト・マウスにおいては、モルヒネ耐性が減弱されること又は記憶・学習能力が向上することが知られている[ニューロサイエンス・レターズ(Neuroscience Letters)、237巻、136頁(1997年)；ネイチャー(Nature)、394巻、577頁(1998年)等参照]。

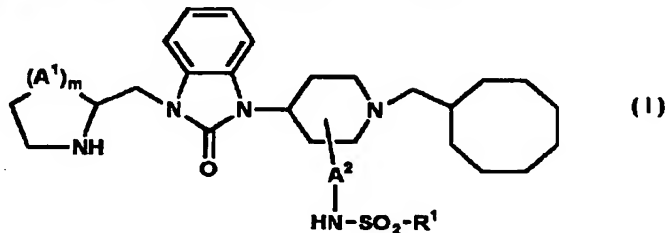
【0003】したがって、ノシセブチン受容体ORL1へのノシセブチンの結合を特異的に阻害する物質は、癌性疼痛、術後疼痛、偏頭痛、痛風、慢性リウマチ、慢性疼痛、神経痛等の痛みを伴う疾患に対する鎮痛薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬依存性克服薬、鎮痛作用増強薬、抗肥満薬、脳機能改善薬、アルツハイマー病治療薬、抗痴呆薬、精神分裂症治療薬、パーキンソン病治療薬、舞蹈病治療薬、抗うつ薬、尿崩症治療薬、多尿症治

療薬又は低血圧治療薬として有用であることが期待できる。

【0004】本発明化合物と近似する化合物としては、例えば国際公開WO98/54168号公報記載の化合物等が挙げられる。しかしながら、該公報には、本発明化合物について何ら具体的に開示も示唆もされていない。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、ノシセプチン受容体ORL1へのノシセプチンの結合を阻害 10 する作用を有する新規な鎮痛薬、モルヒネに代表される*



【0008】【式中、A¹はCH₂、OCH₂又はCH₂C 20 H₂を；A²は低級アルキレン基又は低級アルケニレン基を；mは0又は1を；R¹は低級アルキル基を意味する】で表される化合物がノシセプチン受容体に対して高い親和性を有し、ノシセプチンの作用を阻害することにより、例えば癌性疼痛、術後疼痛、偏頭痛、痛風、慢性リウマチ、慢性疼痛、神経痛等の痛みを伴う疾患に対する鎮痛薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬依存性克服薬、鎮痛作用増強薬、抗肥満薬、脳機能改善薬、アルツハイマー病治療薬、抗痴呆薬、精神分裂症治療薬、パーキン 30 ソン病治療薬、舞踏病治療薬、抗うつ薬、尿崩症治療薬、多尿症治療薬又は低血圧治療薬として有用であることを見出し本発明を完成した。

【0009】本発明は、一般式(I)で表される化合物又はその塩並びにその製造法及び用途に関する。

【0010】本明細書に記載された記号及び用語について説明する。

【0011】「低級アルキレン基」とは、炭素数1ないし6の直鎖状又は分岐状のアルキレン基を意味し、例えばメチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、プロピレン基、エチルエチレン基、1-メチルトリメチレン基、2-メチルトリメチレン基、メチルメチレン基、エチルメチレン基、ジメチルメチレン基、ジメチルエチレン基、1,1-ジメチルトリメチレン基、2,2-ジメチルトリメチレン基等が挙げられる。

【0012】「低級アルケニレン基」とは、炭素数2ないし6の直鎖状又は分岐状のアルケニレン基を意味し、例えばプロベニレン基、1-ブテニレン基、2-ブテニレン基、1-ペンテニレン基、2-ペンテニレン基、1-メチルプロベニレン基、2-メチルプロベニレン基、 40

*麻薬性鎮痛薬耐性克服薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬依存性克服薬、鎮痛作用増強薬、抗肥満薬、脳機能改善薬、アルツハイマー病治療薬、抗痴呆薬、精神分裂症治療薬、パーキンソン病治療薬、舞踏病治療薬、抗うつ薬、尿崩症治療薬、多尿症治療薬又は低血圧治療薬を提供することである。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、一般式 (I)

【0007】

【化8】

3-メチルプロベニレン、3,3-ジメチルプロベニレン基等が挙げられる。

【0013】「低級アルキル基」とは、炭素数1ないし6の直鎖状又は分岐状のアルキル基を意味し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1,2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、1,1,2-トリメチルプロピル基、1,2,2-トリメチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基等が挙げられる。

【0014】一般式(I)で表される化合物の「塩」とは、医薬として許容されうる慣用的なものを意味し、例えば塩基性複素環基における酸付加塩の塩類を挙げることができる。

【0015】該酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、りん酸塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；例えばマレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、くえん酸塩、アスコルビン酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩等の有機酸塩；例えばメタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩等が挙げられる。

【0016】前記一般式(I)で表される本発明の化合物を更に具体的に開示するため、式(I)において用いられる各種記号につき、その好適な具体例を挙げて更に 50

詳細に説明する。

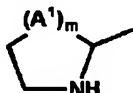
【0017】本発明の一般式(I)の化合物は、その置換基の態様によって、光学異性体、ジアステロ異性体、幾何異性体等の立体異性体が存在する場合があるが、本発明の一般式(I)の化合物はこれら全ての立体異性体及びそれらの混合物をも包含する。

【0018】A¹はCH₃、OCH₃又はCH₂CH₃を意味し、mは0又は1を意味するが、例えば、A¹がCH₃であり、かつ、mが1である化合物等が好適である。

【0019】すなわち、式

【0020】

【化9】



【0021】で表される基は、2-アゼチジニル基、2-ピロリジニル基、3-モルホリニル基又は2-ピペリジニル基を意味し、該基としては、例えば2-ピロリジニル基等が好適である。

【0022】A²は低級アルキレン基又は低級アルケニレン基を意味する。

【0023】A²の低級アルキレン基としては、例えばメチレン基、エチレン基、トリメチレン基等が好適である。

20

*【0024】A²の低級アルケニレン基としては、例えばプロベニレン基等が好適である。

【0025】A²としては、低級アルキレン基が好適である。

【0026】R¹は低級アルキル基を意味する。

【0027】R¹の低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基等、より好ましくはメチル基等が好適である。

【0028】次に本発明化合物の製造法について説明する。

【0029】本発明化合物(I)は、例えば下記の製造法又は実施例に示す方法等により製造することができる。ただし、本発明化合物(I)の製造法はこれら反応例に限定されるものではない。

【0030】製造法1

一般式(I I)

【0031】

【化10】



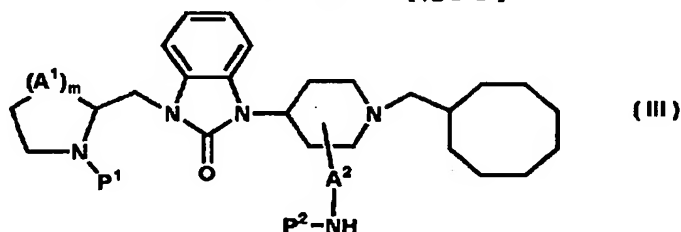
(II)

【0032】[式中、L¹は脱離基を意味し、R¹は前記の意味を有する]で表される化合物と、一般式(I I)

【0033】

【化11】

*



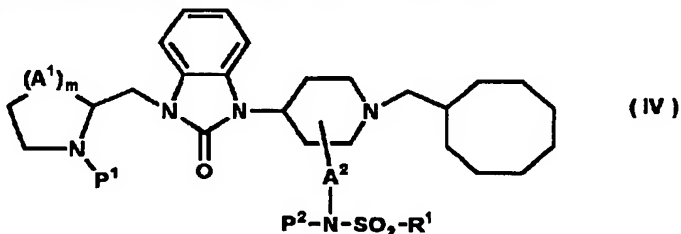
(III)

【0034】[式中、P¹はイミノ基の保護基を；P²は水素原子又はスルホンアミドの保護基となりうる基を意味し、A¹、A²及びmは前記の意味を有する]で表され※

※る化合物とを反応させ、一般式(IV)

【0035】

【化12】



(IV)

【0036】[式中、A¹、A²、m、P¹、P²及びR¹は前記の意味を有する]で表される化合物とし、該化合物の保護基を除去することにより、一般式(I)で表される化合物を製造することができる。

【0037】L¹で示される「脱離基」としては、例えば塩素原子、臭素原子若しくはヨウ素原子等のハロゲン

原子、メチルスルホニルオキシ基、エチルスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基等の有機スルホニルオキシ基又はN-メチルピロリジニウム基、イミダゾリル基、1H-1,2,4-トリアゾリル基等が挙げられる。

【0038】「イミノ基の保護基」としては、有機化学

の分野でそれ自体よく知られたイミノ基の保護基を挙げることができ、例えばベンジル基、*p*-メトキシベンジル基、3, 4-ジメトキシベンジル基、*o*-ニトロベンジル基、*p*-ニトロベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基等のアラルキル基；例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ビバロイル基等の低級アルカノイル基；例えばベンゾイル基；例えばフェニルアセチル基、フェノキシアセチル基等のアリールアルカノイル基；例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロピルオキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基等の低級アルコキシカルボニル基；例えばベンジルオキシカルボニル基、*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル基、フェネチルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基；例えばトリメチルシリル基、*tert*-ブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基等が挙げられ、特にアセチル基、ビバロイル基、ベンゾイル基、ベンジル基、エトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等が好ましい。

【0039】「スルホンアミド基の保護基となりうる基」とは、一般式(I I)の化合物と一般式(I I I)の化合物との反応を妨げることなく、また、反応後に生成したスルホンアミドの保護基の機能を有する基であればいずれの基でもよいが、例えばベンジル基、*p*-メトキシベンジル基、3, 4-ジメトキシベンジル基、*o*-ニトロベンジル基、*p*-ニトロベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基等のアラルキル基；例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ビバロイル基等の低級アルカノイル基；例えばベンゾイル基；例えばフェニルアセチル基、フェノキシアセチル基等のアリールアルカノイル基；例えばトリメチルシリル基、*tert*-ブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基等が挙げられ、特にベンジル基、ベンズヒドリル基等が好ましい。

【0040】一般式(I I)で表される化合物と一般式(I I I)で表される化合物との反応は、化合物(I I)と化合物(I I I)の両者を等モル又はどちらか一方を少過剰モル用いて、通常、反応に悪影響を及ぼさない不活性溶媒中で行われる。

【0041】当該不活性溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、例えば塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、例えばジメチルホルムアミド、*N,N*-ジメチルアセトアミド、アセトン、アセトニトリル、酢酸エチル等の非プロトン性極性溶媒、水等が好ましい。

【0042】また、上記反応は塩基の存在下に行うことが好ましく、当該塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、リチウムジイソプロピルアミド等の有機塩基又は例えば水素化ナトリウム、水酸化ナトリ

ウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基が好ましい。

【0043】当該塩基の使用量は、一般式(I I)で表される化合物1モルに対して、1モルないし過剰モル、好ましくは1ないし2モルである。

【0044】反応温度は、通常、 -78°C ないし 150°C 、好ましくは -78°C ないし 100°C である。

【0045】反応時間は、通常、5分間ないし7日間、好ましくは30分間ないし24時間である。

【0046】反応終了後、常法により処理し、一般式(I V)で表される化合物の粗生成物を得ることができる。

【0047】このようにして得られた一般式(I V)で表される化合物の保護基を除去することにより、一般式(I)の化合物を製造することができる。

【0048】保護基の除去法は、当該保護基の種類及び目的化合物(I)の安定性等により異なるが、例えば文献記載の方法[プロテクトイブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. グリーン(T. W. Greene)著、John Wiley & Sons社(1981年)(以下、文献Pという)等参照]又はそれに準ずる方法に従って、例えば酸又は塩基を用いる加溶媒分解、すなわち、例えば0.01モルないし大過剰の酸、好ましくはトリフルオロ酢酸、ギ酸、塩酸等、又は等モルないし大過剰の塩基、好ましくは水酸化カリウム、水酸化カルシウム等を作用させる方法；水素化金属錯体等を用いる化学的還元又はパラジウム-炭素触媒、ラネーニッケル触媒等を用いる接触還元等により行われる。

【0049】上記の方法により得られた一般式(I)の化合物の単離・精製は、例えばシリカゲル、吸着樹脂等を用いるカラムクロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー、溶媒抽出又は再結晶・再沈澱等の常用の分離手段を単独又は適宜組み合わせることで行われる。

【0050】一般式(I)の化合物は、常法により医薬として許容されうる塩とすることができ、また逆に塩から遊離化合物への変換も常法に従って行うことができる。

【0051】一般式(I I)又は(I I I)で表される化合物は、例えば市販品を用いるか、文献記載の方法

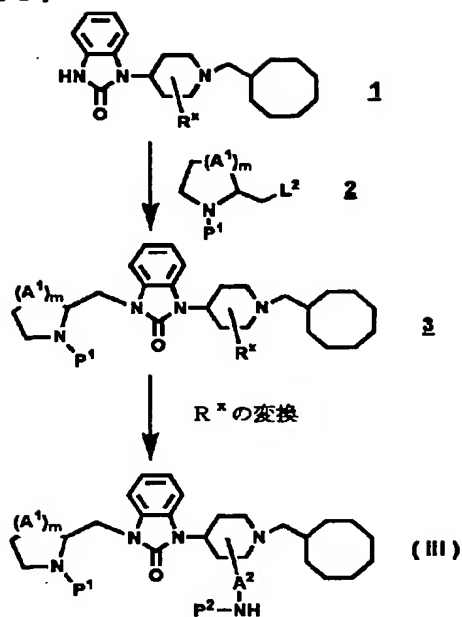
[国際公開WO98/54168号公報；ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー(J. Org. Chem.)、33巻、2157頁(1968年)；同43巻、147頁(1978年)；オーガニック・リアクションズ(Organic Reactions)、405頁(1975年)等参照]若しくはこれらの方法に準ずる方法、あるいは以下の方法又は実施例・参考例に記載する方法等により製造することができる。

11

【0052】製造法A

【0053】

【化13】



【0054】【式中、 L^2 は脱離基を； R^* は $-A^2-NH-P^2$ で表される基へ変換しうる基を意味し； A^1 、 A^2 、 m 、 P^1 及び P^2 は前記の意味を有する】

本製造法は一般式(III)で表される化合物の製造法である。本製造法によれば、一般式(III)で表される化合物は、一般式1で表される化合物と一般式2で表される化合物とを反応させ一般式3で表される化合物とし、次いで該化合物3上の R^* で表される基を $-A^2-NH-P^2$ で表される基へ変換することにより製造することができる。

【0055】 L^2 で示される「脱離基」としては、例えば塩素原子、臭素原子若しくはヨウ素原子等のハロゲン原子、又はメチルスルホニルオキシ基、トリフルオロメチルスルホニルオキシ基、p-トリルスルホニルオキシ基等の有機スルホニルオキシ基等が挙げられる。

【0056】 R^* の「 $-A^2-NH-P^2$ で表される基へ変換しうる基」とは、 $-A^2-NH-P^2$ で表される基上のアミノ基にアミノ基の保護基を有する基であって、当該保護基を除去することにより所望の $-A^2-NH-P^2$ で表される基へ変換できる基の他、有機化学の分野でそれ自体よく知られた、各種官能基変換反応又は増炭反応等を適宜組み合わせることにより、 $-A^2-NH-P^2$ で表される基へ変換できる基であればいずれの基でもよいが、該基としては、アミノ基が保護された $-A^2-NH-P^2$ で表される基の他、例えばアジド低級アルキル基、アジド低級アルケニル基、シアノ基、シアノ低級アルキル基、シアノ低級アルケニル基、ハロ低級アルキル基、ハロ低級アルケニル基若しくは低級アルケニル基、

12

又は保護されていてもよい、ホルミル基、ホルミル低級アルキル基、ホルミル低級アルケニル基、低級アルキルカルボニル基、低級アルキルカルボニル低級アルキル基、低級アルキルカルボニル低級アルケニル基、カルボキシ基、カルボキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アルキル基若しくはヒドロキシ低級アルケニル基等が挙げられる。

【0057】上記の官能基を有する「低級アルキル基」又は「低級アルケニル基」とは、各種官能基変換反応又は増炭反応等による該基の変換後に、 A^2 で表される「低級アルキレン基」又は「低級アルケニレン基」となりうる基を意味する。

【0058】「アミノ基の保護基」としては、前記のイミノ基の保護基に加えて、例えばフタロイル基；例えばベンジリデン基、p-クロロベンジリデン基、o-ニトロベンジリデン基等のアラルキリデン基等の2価の保護基が挙げられる。

【0059】「ホルミル基又はカルボニル基の保護基」としては、エチレンケタール、トリメチレンケタール、ジメチルケタール等のアセタール、ケタール等が挙げられる。

【0060】「カルボキシ基の保護基」としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、tert-ブチル基等の低級アルキル基；例えば2,2,2-トリクロロエチル基等の低級ハロアルキル基；例えば2-ブロベニル基等の低級アルケニル基；例えばベンジル基、p-メトキシベンジル基、p-ニトロベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基等のアラルキル基等が挙げられ、特にメチル基、エチル基、tert-ブチル基、2-ブロベニル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、ベンズヒドリル基等が好ましい。

【0061】「ヒドロキシ基の保護基」としては、例えばトリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基等の置換シリル基；例えばメトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基等の低級アルコキシメチル基；例えばテトラヒドロピラニル基；例えばトリメチルシリルエトキシメチル基；例えばベンジル基、p-メトキシベンジル基、2,3-ジメトキシベンジル基、o-ニトロベンジル基、p-ニトロベンジル基、トリチル基等のアラルキル基；例えばホルミル基、アセチル基等のアシル基等が挙げられ、特にメトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、トリチル基、ベンズヒドリル基、トリメチルシリルエトキシメチル基、tert-ブチルジメチルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基、アセチル基、ベンジル基等が好ましい。

【0062】一般式1で表される化合物と一般式2で表される化合物との反応は、化合物1と化合物2の両者を等モル又はどちらか一方を少過剰モル用いて、通常、反応に悪影響を及ぼさない不活性溶媒中で行われる。

【0063】当該不活性溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、例えば塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、例えばジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミド、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒等が好ましい。

【0064】また、上記反応は塩基の存在下に行うことが好ましく、当該塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、リチウムジイソプロピルアミド等の有機塩基又は例えば水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基が好ましい。

【0065】当該塩基の使用量は、一般式1で表される化合物1モルに対して、1モルないし過剰モル、好ましくは1ないし2モルである。

【0066】反応温度は、通常、 -78°C ないし 150°C 、好ましくは室温ないし 120°C である。

【0067】反応時間は、通常、5分間ないし7日間、好ましくは30分間ないし2日間である。

【0068】反応終了後、常法に従い処理し、一般式3で表される化合物を製造することができる。

【0069】一般式3で表される化合物上の R^* で表される基を $-\text{A}^1-\text{NH}-\text{P}^2$ で表される基へ変換して一般式(111)で表される化合物とする工程は、 R^* で表される基がアミノ基が保護された $-\text{A}^1-\text{NH}-\text{P}^2$ で表される基の場合には、常法に従って、アミノ基の保護基を除去することにより行うことができ、 R^* で表される基がその他の $-\text{A}^1-\text{NH}-\text{P}^2$ で表される基へ変換する場合においては、有機化学の分野でそれ自体よく知られた、各種官能基変換反応又は増炭反応等を適宜組み合わせることにより行うことができる。

【0070】アミノ基の保護基の除去は、前記製造法に記載の文献P記載の方法に準じて行うことができる。

【0071】アジド基のアミノ基への変換は、例えばパラジウム-炭素触媒等の金属触媒を用いる接触還元、ホスフィン還元、又は水素化金属錯体を用いる還元等により行うことができる。

【0072】シアノ基のアミノ基への変換は、例えば酸化白金触媒等の金属触媒を用いる接触還元、又は水素化金属錯体を用いる還元等により行うことができる。

【0073】保護された、又は無保護のホルミル基又はカルボニル基のアミノ基への変換は、必要に応じ保護基を除去し、例えばシアノ水素化ホウ素ナトリウム若しくはトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤の存在下にアミンを作用させる還元的アミノ化反応を行うか、又はホルミル基をオキシム若しくはイミンへと変換した後、ラネーニッケル触媒等の金属触媒を用いる接触還元、若しくはナトリウム若しくは水素化金属錯体を用いる還元を行うことにより達成できる。

【0074】ハロゲン原子のアミノ基への変換は、例えばアミノ基による置換を行うか、又はアジド基へと変換した後、上記の方法を用いる等により行うことができる。

【0075】保護された、又は無保護のヒドロキシ基のアミノ基への変換は、必要に応じ保護基を除去した後、例えばアジド基、ハロゲン原子等を経由することにより行うか、又はホルミル基へ酸化した後、上記の方法により行うことができる。

10 【0076】ヒドロキシ基のホルミル基への酸化は、例えばスワーン(Swern)酸化法、ピリジニウムクロクロロメイト(PCC)酸化法、ピリジニウムジクロロメイト(PDC)酸化法、デスマーチン(Dess-Martin)酸化法、バリ(Parikh)酸化法等を用いて行うことができる。

20 【0077】保護された、又は無保護のカルボキシル基のアミノ基への変換は、例えば水素化金属錯体等を用いる還元によりヒドロキシ基へと変換した後、上記の方法によるか、又は必要に応じ保護基を除去した後、例えばホフマン転位、シュミット転位若しくはクルチウス転位等を行い、次いで生成物を加水分解することにより行うことができる。

【0078】 R^* が低級アルケニル基である場合には、例えば当該低級アルケニル基にヒドロホウ素化-酸化法によりヒドロキシ基を導入するか、又は当該低級アルケニル基の二重結合をオゾン分解してホルミル基等を形成した後、上記の方法によりアミノ基を導入することができる。

30 【0079】上記の各種官能基変換反応を、必要に応じ、有機化学の分野でそれ自体よく知られた各種増炭反応と組み合わせることにより、所望の $-\text{A}^1-\text{NH}-\text{P}^2$ で表される基を有する化合物を製造することができる。

【0080】当該増炭反応は、通常、有機化学の分野でよく知られた炭素-炭素結合形成反応を用いて行うことができ、該炭素-炭素結合形成反応としては、例えば塩基の存在下又は非存在下に行われる置換反応若しくは付加反応；有機金属試薬を作用させることによる付加反応；塩基存在下におけるホスホニウム塩若しくはホスホナートとの反応等を挙げることができる。

40 【0081】 R^* で表される基を $-\text{A}^1-\text{NH}-\text{P}^2$ で表される基へ変換する工程において、 P^2 が水素原子である基が生成し、該基に P^2 のスルホンアミド基の保護基となりうる基を導入する必要がある場合、当該 P^2 の導入工程は、前記製造法に記載の文献P記載の方法に準じて行うことができる。

【0082】なお、一般式1又は2で表される化合物は市販品を用いるか、公知の方法若しくは実施例・参考例記載の方法又はそれらに準じる方法を必要に応じ適宜組み合わせることにより製造することができる。

50 【0083】本発明の化合物の医薬としての有用性は、

例えば下記の薬理試験例により証明される。

【0084】薬理試験例1（ノシセブチン受容体結合阻害実験）

ヒトノシセブチン受容体遺伝子をコードするcDNAを発現ベクターpCR3（Invitrogen）に組み込み、pCR3/ORL1を作製した。次にpCR3/ORL1をトランスフェクタム（ニッポンジーン）を用いてCHO細胞に導入し、1mg/ml G418に耐性の安定発現株（CHO/ORL1細胞）を得た。この安定発現株より膜画分を調製し、受容体結合実験を行な

った。
【0085】調製された膜画分、50pM [¹²⁵I] Tyr¹⁴-Nociceptin（Amershampharmacia biotech）、1mg SPA（Amershampharmacia biotech）及び被験化合物をNC buffer（50mM Hepes、10mM塩化ナトリウム、1mM塩化マグネシウム、2.5mM塩化カルシウム、0.1%BSA、0.025%バシトラシン、pH7.4）に懸濁し、37℃で60分間インキュベーションした後、放射活性を測定した。ノシセブチン受容体に対する結合活性は、様々な濃度の本発明化合物による [¹²⁵I] Tyr¹⁴-Nociceptin結合の50%阻害濃度（IC₅₀値）で表した。その結果を表1に示す。

【0086】

【表1】

表1 ノシセブチン受容体結合阻害作用

化合物	IC ₅₀ 値(nM)
実施例 1	0.86

【0087】薬理試験例2（ノシセブチン誘導G蛋白質活性化に対する拮抗作用）

ノシセブチン受容体ORL1を安定発現したCHO細胞を用いて、ノシセブチン誘導G蛋白質活性化に対する被験化合物の作用を検討した。CHO/ORL1細胞より調製した膜画分、50nMノシセブチン、200pM GTPγ [³⁵S]（NEN）、1.5mg SPA（Amershampharmacia biotech）及び被験化合物をGDP buffer（20mM Hepes、100mM塩化ナトリウム、10mM塩化マグネシウム、1mM EDTA、5μM GDP、pH7.4）中で混合し、25℃で150分間インキュベートした後、放射活性を測定した。ノシセブチン誘導G蛋白質活性化に対する拮抗作用は、様々な濃度の本発明化合物によるGTPγ [³⁵S]結合の50%阻害濃度（IC₅₀値）で表した。その結果を表2に示す。このことから本発明化合物はノシセブチンによるG蛋白質活性化に対して拮抗作用を有することが示された。

【0088】

【表2】

表2 ノシセブチン誘導G蛋白質活性化に対する拮抗作用

化合物	IC ₅₀ 値(nM)
実施例 1	17

【0089】以上の結果より、本発明の化合物はノシセブチン受容体ORL1へのノシセブチンの結合を特異的に阻害するので、癌性疼痛、術後疼痛、偏頭痛、痛風、慢性リウマチ、慢性疼痛、神経痛等の痛みを伴う疾患に対する鎮痛薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬依存性克服薬、鎮痛作用増強薬、抗肥満薬、脳機能改善薬、アルツハイマー病治療薬、抗痴呆薬、精神分裂症治療薬、パーキンソン病治療薬、舞踏病治療薬、抗うつ薬、尿崩症治療薬、多尿症治療薬又は低血圧治療薬として有用である。

【0090】一般式（1）で表される化合物は、経口又は非経口的に投与することができ、そしてそのような投与に適する形態に製剤化することにより、鎮痛薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬依存性克服薬、鎮痛作用増強薬、抗肥満薬、脳機能改善薬、アルツハイマー病治療薬、抗痴呆薬、精神分裂症治療薬、パーキンソン病治療薬、舞踏病治療薬、抗うつ薬、尿崩症治療薬、多尿症治療薬又は低血圧治療薬として供することができる。本発明の化合物を臨床的に用いるにあたり、その投与形態に合わせ、薬剤学的に許容される添加剤を加えて各種製剤化の後投与することも可能である。その際の添加剤としては、製剤分野において通常用いられる各種の添加剤が使用可能であり、例えばゼラチン、乳糖、白糖、酸化チタン、デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、トウモロコシデンプン、マイクロクリスタリンワックス、白色ワセリン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水りん酸カルシウム、クエン酸、クエン酸三ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ソルビトール、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリソルベート、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン、硬化ヒマシ油、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク、植物油、ベンジルアルコール、アラビアゴム、プロピレングリコール、ポリアルキレングリコール、シクロデキストリン又はヒドロキシプロピルシクロデキストリン等が挙げられる。

【0091】これらの添加剤との混合物として製剤化される剤形としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくは坐剤等の固形製剤；又は例えばシロップ剤、エリキシル剤若しくは注射剤等の液体製剤等が挙げられ、これらは、製剤分野における通常の方法に従って調製することができる。なお、液体製剤にあっては、用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させる形であってもよい。また、特に注射剤の場合、必要に応じて生理食塩水又はブドウ糖液に溶解又は懸濁させてもよく、

更に緩衝剤や保存剤を添加してもよい。

【0092】これらの製剤は、本発明の化合物を全薬量の1.0～100重量%、好ましくは1.0～60重量%の割合で含有することができる。これらの製剤は、また、治療上有効な他の化合物を含んでいてもよい。

【0093】本発明の化合物を鎮痛薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬依存性克服薬、鎮痛作用増強薬、抗肥満薬、脳機能改善薬、アルツハイマー病治療薬、抗痴呆薬、精神分裂症治療薬、パーキンソン病治療薬、舞踏病治療薬、抗うつ薬、尿崩症治療薬、多尿症治療薬又は低血圧治療薬として使用する場合、その投与量及び投与回数は、患者の性別、年齢、体重、症状の程度及び目的とする治療効果の種類と範囲等により異なるが、一般に経口投与の場合、成人1日あたり、0.01～20mg/kgを1～数回に分けて、また非経口投与の場合は、0.002～10mg/kgを1～数回に分けて投与するのが好ましい。また、症状によっては予防的に投与することも可能である。

【0094】

【発明の実施の形態】実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

【0095】

【実施例】実施例1

1-[(3S, 4R)-1-シクロオクチルメチル-3-(メチルスルホニルアミノ)メチル-4-ビペリジル]-3-[(2S)-2-ピロリジニルメチル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン二塩酸塩の製造

(1) 1-[(3S, 4R)-1-シクロオクチルメチル-3-(メチルスルホニルアミノ)メチル-4-ビペリジル]-3-[(2S)-1-ベンジルオキシカルボニル-2-ピロリジニルメチル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

1-[(3S, 4R)-3-アミノメチル-1-シクロオクチルメチル-4-ビペリジル]-3-[(2S)-1-ベンジルオキシカルボニル-2-ピロリジニルメチル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン187mgのクロロホルム5ml溶液に室温にてトリエチルアミン0.3ml及びメタンサルホニルクロリド0.1mlを加え、室温にて1時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(Kieselgel™60F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製); クロロホルム/メタノール=10/1)にて分離精製し表題化合物210mgを得た。

(2) 1-[(3S, 4R)-1-シクロオクチルメチル-3-(メチルスルホニルアミノ)メチル-4-ビペ

リジル]-3-[(2S)-2-ピロリジニルメチル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

1-[(3S, 4R)-1-シクロオクチルメチル-3-(メチルスルホニルアミノ)メチル-4-ビペリジル]-3-[(2S)-1-ベンジルオキシカルボニル-2-ピロリジニルメチル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン210mgのエタノール2ml溶液に20%水酸化バリウム-炭素40mgを加え、水素雰囲気下、常圧、室温で16時間攪拌した。反応溶液をセライトろ過して、ろ液を濃縮し得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(Kieselgel™60F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製); クロロホルム/メタノール=4/1)にて分離精製し表題化合物116mgを得た。

(3) 1-[(3S, 4R)-1-シクロオクチルメチル-3-(メチルスルホニルアミノ)メチル-4-ビペリジル]-3-[(2S)-2-ピロリジニルメチル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン二塩酸塩の製造

1-[(3S, 4R)-1-シクロオクチルメチル-3-(メチルスルホニルアミノ)メチル-4-ビペリジル]-3-[(2S)-2-ピロリジニルメチル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン116mgに10%塩化水素-メタノールを作用させることにより表題化合物122mgを得た。

【0096】¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1.46-1.88 (16H, m), 2.05-2.30 (6H, m), 2.85 (3H, s), 2.94-3.17 (3H, m), 3.28-3.48 (5H, m), 3.67-3.84 (2H, m), 3.92-4.05 (1H, m), 4.26-4.36 (2H, m), 4.63-4.78 (1H, m), 7.12-7.23 (2H, m), 7.30-7.42 (3/2H, m), 7.73-7.82 (1/2H, m)

ESI-MS (M+H)⁺: 532

実施例2

1-[(2S, 4R)-1-シクロオクチルメチル-2-(3-メチルスルホニルアミノプロピル)-4-ビペリジル]-3-[(2S)-2-ピロリジニルメチル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン二塩酸塩の製造

1-[(2R, 4R)-2-(3-アミノ-1-プロペニル)-1-シクロオクチルメチル-4-ビペリジル]-3-[(2S)-1-ベンジルオキシカルボニル-2-ピロリジニルメチル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンを用い実施例1と同様の方法にて表題化合物を製造した。

【0097】(遊離塩基として)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.16-1.32 (2

H, m), 1.37-1.95 (23H, m), 2.35-2.62 (4H, m), 2.70-2.95 (4H, m), 2.96 (3H, s), 3.01-3.20 (3H, m), 3.52-3.67 (1H, m), 3.79-3.97 (2H, m), 4.48-4.62 (1H, m), 5.15-5.38 (1H, br), 7.04-7.10 (3H, m), 7.13-7.22 (1H, m)

ESI-MS (M+H)⁺: 560

実施例3

1-[(3R, 4R)-1-シクロオクチルメチル-3-(3-メチルスルホニルアミノプロピル)-4-ビペリジル]-3-[(2S)-2-ピロリジニルメチル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン二塩酸塩の製造

1-[(3R, 4R)-3-(3-アミノプロピルメチル)-1-シクロオクチルメチル-4-ビペリジル]-3-[(2S)-1-ベンジルオキシカルボニル-2-ピロリジニルメチル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンを用い、実施例1と同様の方法にて表題化合物を製造した。

[0098] ¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1.25-1.89 (20H, m), 2.03-2.31 (6H, m), 2.81 (3H, s), 2.84-3.42 (9H, m), 3.65-3.82 (2H, m), 3.92-4.09 (1H, m), 4.20-4.40 (2H, m), 4.48-4.63 (1/2H, m), 7.16-7.28 (2H, m), 7.29-7.40 (2H, m), 7.68-7.75 (1/2H, m)

ESI-MS (M+H)⁺: 560

参考例1

1-[(3S, 4R)-3-アミノメチル-1-シクロオクチルメチル-4-ビペリジル]-3-[(2S)-1-ベンジルオキシカルボニル-2-ピロリジニルメチル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

(1) 1-[(3R, 4R)-3-tert-ブチルジフェニルシリルオキシメチル-1-シクロオクチルメチル-4-ビペリジル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

1-[(3R, 4R)-1-シクロオクチルメチル-3-ヒドロキシメチル-4-ビペリジル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン 5.85g のジメチルホルムアミド 100ml 溶液に tert-ブチルジフェニルシリルオキシクロリド 5.19g 及びイミダゾール 3.21g を加え、室温にて 15 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=3/1~1/1）にて分離精製し表題化合物

物 4.62g を得た。

(2) 1-[(3R, 4R)-3-tert-ブチルジフェニルシリルオキシメチル-1-シクロオクチルメチル-4-ビペリジル]-3-[(2S)-1-ベンジルオキシカルボニル-2-ピロリジニルメチル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

1-[(3R, 4R)-3-tert-ブチルジフェニルシリルオキシメチル-1-シクロオクチルメチル-4-ビペリジル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン 4.62g のジメチルホルムアミド 300ml 溶液に氷冷下 60% 水素化ナトリウム 0.45g を加え、室温で 30 分間攪拌し、次いで (2S)-1-ベンジルオキシカルボニル-2-ピロリジニルメチルプロミド 5.59g を加え、60℃にて 14 時間攪拌した。反応液を氷冷下酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=3/1~1/1）にて分離精製し表題化合物 6.35g を得た。

(3) 1-[(3R, 4R)-1-シクロオクチルメチル-3-ヒドロキシメチル-4-ビペリジル]-3-[(2S)-1-ベンジルオキシカルボニル-2-ピロリジニルメチル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

1-[(3R, 4R)-3-tert-ブチルジフェニルシリルオキシメチル-1-シクロオクチルメチル-4-ビペリジル]-3-[(2S)-1-ベンジルオキシカルボニル-2-ピロリジニルメチル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン 6.35g のテトラヒドロフラン 100ml 溶液に 1M フッ化テトラブチルアンモニウム-テトラヒドロフラン溶液 15.3ml を加え、室温にて 16 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=3/1~0/1）にて分離精製し表題化合物 3.11g を得た。

(4) 1-[(3R, 4R)-1-シクロオクチルメチル-3-メチルスルホニルオキシメチル-4-ビペリジル]-3-[(2S)-1-ベンジルオキシカルボニル-2-ピロリジニルメチル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

1-[(3R, 4R)-1-シクロオクチルメチル-3-ヒドロキシメチル-4-ビペリジル]-3-[(2S)-1-ベンジルオキシカルボニル-2-ピロリジニルメチル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン 4.68mg のクロロホルム 20ml 溶液に室温にて トリエチルアミン 1ml 及びメタンサルホニルクロリド 0.3ml を加え、室温にて 30 分間攪拌し

た。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝1／1）にて分離精製し表題化合物562mgを得た。

(5) 1-[(3S, 4R)-3-アジドメチル-1-シクロオクチルメチル-4-ビペリジル]-3-[(2S)-1-ベンジルオキシカルボニル-2-ピロリジニルメチル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

1-[(3R, 4R)-1-シクロオクチルメチル-3-メチルスルホニルオキシメチル-4-ビペリジル]-3-[(2S)-1-ベンジルオキシカルボニル-2-ピロリジニルメチル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン562mgのジメチルホルムアミド30ml溶液に室温にてアジ化ナトリウム164mgを加え、100℃にて3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝1／1）にて分離精製し表題化合物206mgを得た。

(6) 1-[(3S, 4R)-3-アミノメチル-1-シクロオクチルメチル-4-ビペリジル]-3-[(2S)-1-ベンジルオキシカルボニル-2-ピロリジニルメチル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

1-[(3S, 4R)-3-アジドメチル-1-シクロオクチルメチル-4-ビペリジル]-3-[(2S)-1-ベンジルオキシカルボニル-2-ピロリジニルメチル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン206mgのテトラヒドロフラン-水(20ml-2ml)混液に室温にてトリフェニルホスフィン176mgを加え、室温にて14時間攪拌した。反応液の溶媒を留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(Kieselgel™60F₂₅₄, Art 5744(メルク社製); クロロホルム/メタノール＝4／1)にて分離精製し表題化合物187mgを得た。

参考例2

1-[(2R, 4R)-2-(3-アミノ-1-プロペニル)-1-シクロオクチルメチル-4-ビペリジル]-3-[(2S)-1-ベンジルオキシカルボニル-2-ピロリジニルメチル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

(1) (2R, 4S)-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニル-1-[(1S)-1-フェニルエチル]ビペリジンの製造

(1RS, 5RS)-7-オキソ-1-[(1S)-1-フェニルエチル]-2-アザ-6-オキサビシクロ[3.2.1]オクタン20.5gのメタノール200ml溶液に炭酸カリウム2.65gを加え、室温にて3

0分間攪拌し、次いで塩化アンモニウム15.4gを加え室温にて30分間攪拌した。メタノールを留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝2／3～酢酸エチル）にて分離精製し低極性画分より表題化合物10.2gを、高極性画分より表題化合物のエナンチオマー12gを得た。

(2) (2R, 4S)-4-メチルスルホニルオキシ-2-メトキシカルボニル-1-[(1S)-1-フェニルエチル]ビペリジンの製造

10 (2R, 4S)-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニル-1-[(1S)-1-フェニルエチル]ビペリジン15.03gのクロロホルム150ml溶液に氷冷下トリエチルアミン20ml及びメタンスルホニルクロリド5.3mlを加え、室温にて1時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去することにより表題化合物の粗生成物を得た。

(3) (2R, 4R)-4-アジド-2-メトキシカルボニル-1-[(1S)-1-フェニルエチル]ビペリジンの製造

20 上記の(2R, 4S)-4-メチルスルホニルオキシ-2-メトキシカルボニル-1-[(1S)-1-フェニルエチル]ビペリジン粗生成物のジメチルホルムアミド150ml溶液に室温にてアジ化ナトリウム11.3gを加え、80℃にて3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去することにより表題化合物粗生成物14.1gを得た。

(4) (2R, 4R)-4-アミノ-2-メトキシカルボニル-1-[(1S)-1-フェニルエチル]ビペリジンの製造

30 (2R, 4R)-4-アジド-2-メトキシカルボニル-1-[(1S)-1-フェニルエチル]ビペリジン14.1gのテトラヒドロフラン-水(150ml-15ml)混液に室温にてトリフェニルホスフィン18gを加え、80℃にて3時間攪拌した。反応液を室温に戻しテトラヒドロフランを留去し、1規定塩酸を加えクロロホルムにて3回洗浄した。水層を水酸化ナトリウムにてアルカリ性とした後酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去することにより表題化合物11.5gを得た。

(5) (2R, 4R)-2-メトキシカルボニル-4-(2-ニトロフェニルアミノ)-1-[(1S)-1-フェニルエチル]ビペリジンの製造

(2R, 4R)-4-アミノ-2-メトキシカルボニル-1-[(1S)-1-フェニルエチル]ビペリジン11.5gのn-ブタノール120ml溶液に2-フルオロニトロベンゼン9.28ml、炭酸ナトリウム18.7gを加え、130℃にて1.5時間攪拌した。反応液を室温に戻してろ過後ろ液をトルエンにて共沸留去し、

得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝9／1～4／1）にて分離精製し表題化合物14、2gを得た。

(6) 1-[(2R, 4R)-2-メトキシカルボニル-1-[(1S)-1-フェニルエチル]-4-ビペリジル]-3-メチルスルホニル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

(2R, 4R)-2-メトキシカルボニル-4-(2-ニトロフェニルアミノ)-1-[(1S)-1-フェニルエチル]ビペリジン2、64gを66%含水エタノール45mlに懸濁し鉄2、3g及び塩化アンモニウム3、7gを加え、1時間加熱還流した。反応液を室温に戻しセライトろ過後エタノールを留去し、得られた残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、得られた残渣をクロロホルム30mlに溶解し氷冷下カルボニルジイミダゾール2、2gを加え、室温にて1晩攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をクロロホルム30mlに溶解し、氷冷下トリエチルアミン3、8ml及びメタンスルホニルクロリド1、1mlを加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝7／3）にて分離精製し表題化合物3、0gを得た。

(7) 1-[(2R, 4R)-1-シクロオクチルメチル-2-メトキシカルボニル-4-ビペリジル]-3-メチルスルホニル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

1-[(2R, 4R)-2-メトキシカルボニル-1-[(1S)-1-フェニルエチル]-4-ビペリジル]-3-メチルスルホニル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン11、5gのメタノール120ml溶液に塩酸4ml及び20%水酸化パラジウム-炭素2gを加え、水素雰囲気下、常圧、室温で4時間攪拌した。反応溶液をセライトろ過して、ろ液を濃縮後酢酸エチルで希釈し、1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣を塩化メチレン100mlに溶解し、シクロオクタンカルバルデヒド5、3gを加え、室温で30分間攪拌し、次いでトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム6、4gを加え3時間攪拌した。塩化メチレンを留去後酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝1／1）にて分離精製し表題化合物9、1gを得た。

(8) 1-[(2R, 4R)-1-シクロオクチルメチル-2-メトキシカルボニル-4-ビペリジル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

ル-2-メトキシカルボニル-4-ビペリジル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

1-[(2R, 4R)-1-シクロオクチルメチル-2-メトキシカルボニル-4-ビペリジル]-3-メチルスルホニル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン3、1gのテトラヒドロフラン70ml溶液に1Mフッ化テトラブチルアンモニウム-テトラヒドロフラン溶液9mlを加え、室温にて1晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去することにより表題化合物の粗生成物2、8gを得た。

(9) 1-[(2R, 4R)-1-シクロオクチルメチル-2-ヒドロキシメチル-4-ビペリジル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

上記の1-[(2R, 4R)-1-シクロオクチルメチル-2-メトキシカルボニル-4-ビペリジル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン粗生成物2、8gのテトラヒドロフラン70ml溶液に氷冷下水素化リチウムアルミニウム500mgを加え、室温にて30分間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで希釈し、1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去することにより表題化合物1、64gを得た。

(10) 1-[(2R, 4R)-1-シクロオクチルメチル-2-ヒドロキシメチル-4-ビペリジル]-3-[(2S)-1-ベンジルオキシカルボニル-2-ピロリジニルメチル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

1-[(2R, 4R)-1-シクロオクチルメチル-2-ヒドロキシメチル-4-ビペリジル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンを用い参考例1(1)～(3)と同様の方法にて表題化合物を製造した。

(11) 1-[(2R, 4R)-1-シクロオクチルメチル-2-(2-エトキシカルボニルエチル)-4-ビペリジル]-3-[(2S)-1-ベンジルオキシカルボニル-2-ピロリジニルメチル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

1-[(2R, 4R)-1-シクロオクチルメチル-2-ヒドロキシメチル-4-ビペリジル]-3-[(2S)-1-ベンジルオキシカルボニル-2-ピロリジニルメチル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン599mgのジメチルスルホキシド12ml溶液にトリエチルアミン0、85ml及び三酸化硫黄・ピリジン錯体486mgを加え、室温にて30分間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をテトラヒドロフラン12mlに

溶解し、氷冷下ジエチルホスホノ酢酸エチル0.41m
1及び水素化ナトリウム61mgを加え、室温にて30
分間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで希釈し、
水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、
溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラ
フィー（ヘキサン／酢酸エチル＝1／1）にて分離精製
し表題化合物576mgを得た。

(12) 1-[(2R, 4R)-1-シクロオクチルメチル-2-
-(3-ヒドロキシ-1-プロベニル)-4-
ビベリジ] - 3-[(2S)-1-ベンジルオキシカル
ボニル-2-ピロリジニルメチル] - 1, 3-ジヒド
ロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン及び1-
[(2S, 4R)-1-シクロオクチルメチル-2-
(3-ヒドロキシプロピル)-4-ビベリジ] - 3-
[(2S)-1-ベンジルオキシカルボニル-2-ピロ
リジニルメチル] - 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイ
ミダゾール-2-オンの製造

1-[(2R, 4R)-1-シクロオクチルメチル-2-
(2-エトキシカルボニルエチル)-4-ビベリジ
] - 3-[(2S)-1-ベンジルオキシカルボニル
-2-ピロリジニルメチル] - 1, 3-ジヒドロ-2H
-ベンズイミダゾール-2-オン576mgのエタノ
ール10ml溶液に水素化ホウ素リチウム190mgを加
え、40℃に加熱して4時間攪拌した。反応液に水を加
え酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナ
トリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリ
カゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル～酢酸エチル/
アセトン＝1／1）にて分離精製し1-[(2R, 4
R)-1-シクロオクチルメチル-2-(3-ヒドロキ
シ-1-プロベニル)-4-ビベリジ] - 3-[(2
S)-1-ベンジルオキシカルボニル-2-ピロリジ
ニルメチル] - 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダ
ゾール-2-オン222mg、及び1-[(2S, 4R)
-1-シクロオクチルメチル-2-(3-ヒドロキシ
プロピル)-4-ビベリジ] - 3-[(2S)-1-ベ
ンジルオキシカルボニル-2-ピロリジニルメチル]
- 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オ
ン281mgを得た。

(13) 1-[(2R, 4R)-2-(3-アミノ-1*

*-プロベニル)-1-シクロオクチルメチル-4-ビ
ベリジ] - 3-[(2S)-1-ベンジルオキシカルボ
ニル-2-ピロリジニルメチル] - 1, 3-ジヒドロ
-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

1-[(2R, 4R)-1-シクロオクチルメチル-2-
(3-ヒドロキシ-1-プロベニル)-4-ビベリジ
] - 3-[(2S)-1-ベンジルオキシカルボニル
-2-ピロリジニルメチル] - 1, 3-ジヒドロ-2H
-ベンズイミダゾール-2-オンを用い参考例1(4)
～(6)と同様にて表題化合物を製造した。

参考例3

1-[(3R, 4R)-1-シクロオクチルメチル-3-
(3-アミノプロピル)-4-ビベリジ] - 3-
[(2S)-1-ベンジルオキシカルボニル-2-ピロ
リジニルメチル] - 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイ
ミダゾール-2-オンの製造

1-[(3R, 4R)-1-シクロオクチルメチル-3-
ヒドロキシメチル-4-ビベリジ] - 3-[(2
S)-1-ベンジルオキシカルボニル-2-ピロリジ
ニルメチル] - 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダ
ゾール-2-オンを参考例2(10)～(12)と同様に
処理して得られた1-[(3R, 4R)-1-シクロオ
クチルメチル-3-(3-ヒドロキシプロピル)-4-
ビベリジ] - 3-[(2S)-1-ベンジルオキシカル
ボニル-2-ピロリジニルメチル] - 1, 3-ジヒド
ロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンを用い、参考
例2(13)と同様の方法にて表題化合物を製造した。

【0099】

【発明の効果】本発明の化合物はノシセブチン受容体O
RL1へのノシセブチンの結合を特異的に阻害するの
で、癌性疼痛、術後疼痛、偏頭痛、痛風、慢性リウマ
チ、慢性疼痛、神経痛等の痛みを伴う疾患に対する鎮痛
薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬、モ
ルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬依存性克服薬、鎮痛作
用増強薬、抗肥満薬、脳機能改善薬、アルツハイマー病
治療薬、抗痴呆薬、精神分裂症治療薬、パーキンソン病
治療薬、舞蹈病治療薬、抗うつ薬、尿崩症治療薬、多尿
症治療薬又は低血圧治療薬として有用である。

【0100】

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷

A61P 43/00

識別記号

111

FI

A61P 43/00

テーマコード(参考)

111

(72)発明者 岩沢 善一

茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株
式会社つくば研究所内

F ターム(参考) 4C063 AA03 CC26 DD03 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC39 GA07
GA12 MA01 MA04 NA14 ZA02
ZA08 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18
ZA43 ZA70 ZA81 ZC39 ZC42
ZC75